

Kurs POWER

„Charakterystyka biochemiczna i kliniczna
wrodzonych zaburzeń aminokwasów –
diagnostyka różnicowa”

Kofaktor molibdenowy w metabolizmie aminokwasów siarkowych

Joanna Taybert

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Warszawa, 21-23 czerwca 2021 roku.

Deficyt kofaktora molibdenowego

- Choroba po raz pierwszy opisana w 1978

(Duran et al. Combined deficiency of xantine oxidase and siphite oxidase: a defect of molybdenum metabolism or transport? J Inherit Metab Dis 1978; 1: 175-178.)

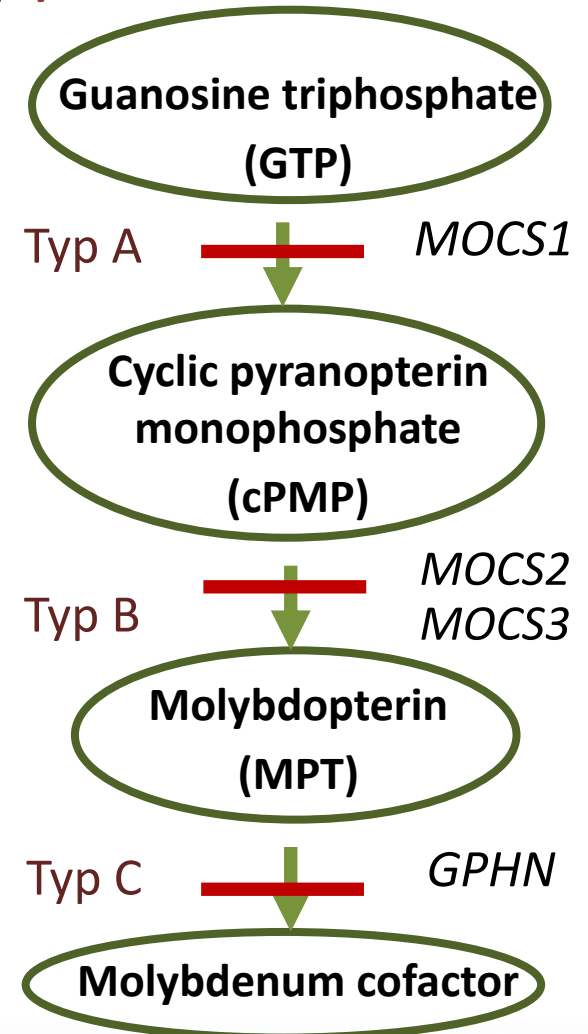
- Deficyt kofaktora molibdenowego → deficyt enzymów zależnych od molibdenu: oksydazy siarczyny, oksydazy ksantyny, oksydazy aldehydowej
- Choroba rzadka, występowanie panetniczne
- Częstość 1:100 000-200 000 urodzeń
- Różna manifestacja w obrębie tej samej rodziny
- Postać klasyczna (noworodkowa) i o późnym ujawnieniu (w ciągu pierwszych 2 lat życia)

Deficyt kofaktora molibdenowego - dziedziczenie i podtypy

Dziedziczenie AR

Podtypy:

- *MoCo deficiency typu A (najczęstsza)*
 - Gen *MOCS1* (6p21.3)
- *MoCo deficiency typu B*
 - Geny *MOCS2*, *MOCS3*
- *MoCo deficiency typu C (najrzadsza)*
 - Gen *GPHN* - koduje białko gefirynę (ang. *Gephyrin*)



Deficyt kofaktora molibdenowego

Postać klasyczna - objawy

- Neurologiczne
 - zwykle po urodzeniu (1dż): drgawki toniczno-kloniczne (72%), trudności w karmieniu (26%), hipotonia (11%), hipertonia kończyn, nadwrażliwość na bodźce (1%), sugerujące encefalopatię niedokrwienno-niedotlenieniową
 - postępująca (w ciągu tygodni) mikrocefalia, z głębokim opóźnieniem rozwoju (9%) i nasiloną spastycznością
- Okulistyczne:
 - przemieszczenie soczewek (2%; już w wieku niemowlęcym, lub później - postacie o późnym ujawnieniu), sferofakia, *coloboma*, oczopląs
- Inne:
 - niewielka dysmorfia: okrągłe policzki, wydłużone filtrum, mały nos, sporadycznie malformacje mózgu
 - kamica ksantynowa nerek (objaw późny)
- Badania obrazowe: obrzęk mózgu, cechy zmniejszonej dyfuzji w korze mózgu z następczą martwicą podkorową, postępująca wielotorbielowata leukoencefalopatia, MRS :↑mleczany

Deficyt kofaktora molibdenowego

Postać klasyczna - objawy/diagnostyka

MR mózgu:

- Obraz podobny do zmian niedokrwienno-niedotlenieniowych u noworodków
 - obrzęk mózgu
 - atrofia mózgu
 - atrofia mózdzku
 - zwapnienia jąder podstawy
 - encefalomalacja torbielowata
 - poszerzenie komór
 - opóźniona mielinizacja
 - hipoplazja ciała modzelowatego, pnia mózgu i jąder podstawy
 - Inne
- **MRS:** ↑ mleczany



Neuroradiology

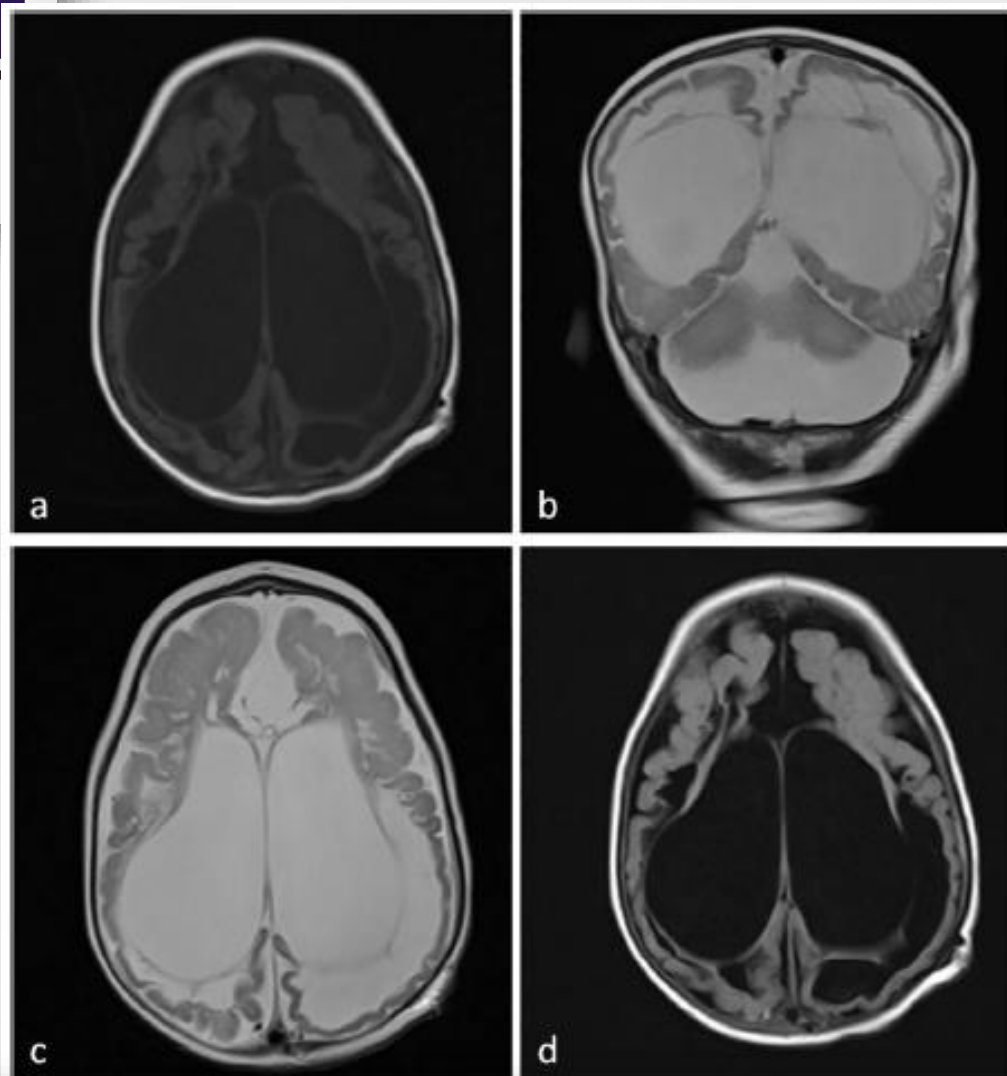
Molybdenum cofactor deficiency: Neuroimaging findingsMehmet Sedat Durmaz PhD^{a,*}, Bora Özbakir PhD^{a,b}

Fig. 2 – T1-weighted axial (A), T2-weighted coronal (B), T2-weighted axial (C), and axial fluid-attenuated inversion recovery sequence (D) of magnetic resonance images show ventriculomegaly, cystic encephalomalacia, and extensive subcortical and periventricular white matter loss and hyperintensity in white matter with atrophy.



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: <http://Elsevier.com/locate/radcr>

Neuroradiology

Molybdenum cofactor deficiency: Neuroimaging findings

Mehmet Sedat Durmaz PhD^{a,*}, Bora Özbakir PhD^{a,b}

RAI

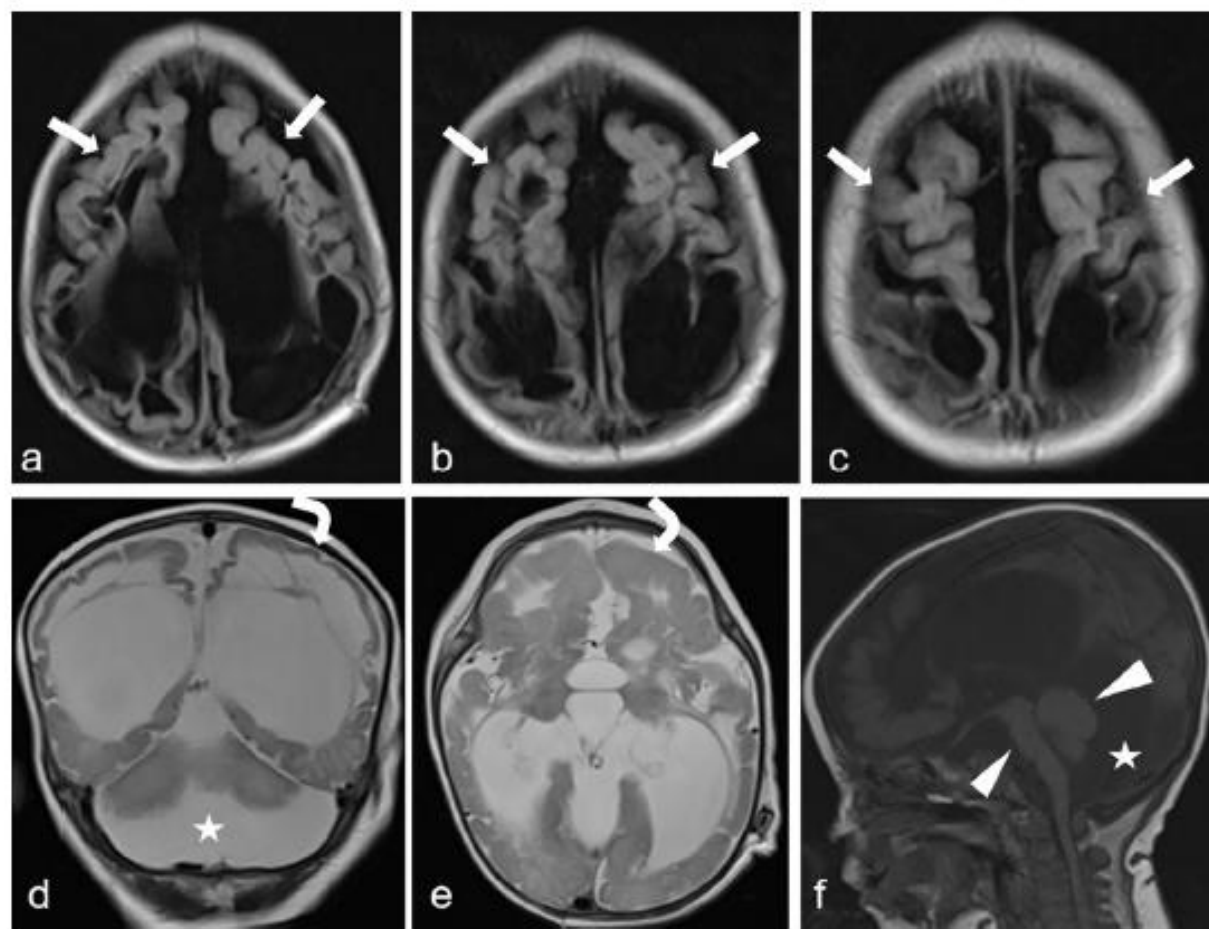


Fig. 3 – Axial fluid-attenuated inversion recovery (A–C), T2-weighted coronal (D) and axial (E), and T1-weighted sagittal (F) sequence of magnetic resonance images show polymicrogyria (arrows), agyri (curved arrows), brainstem-cerebellar atrophy (arrowheads), and enlargement of the retrocerebellar cyst (stars).

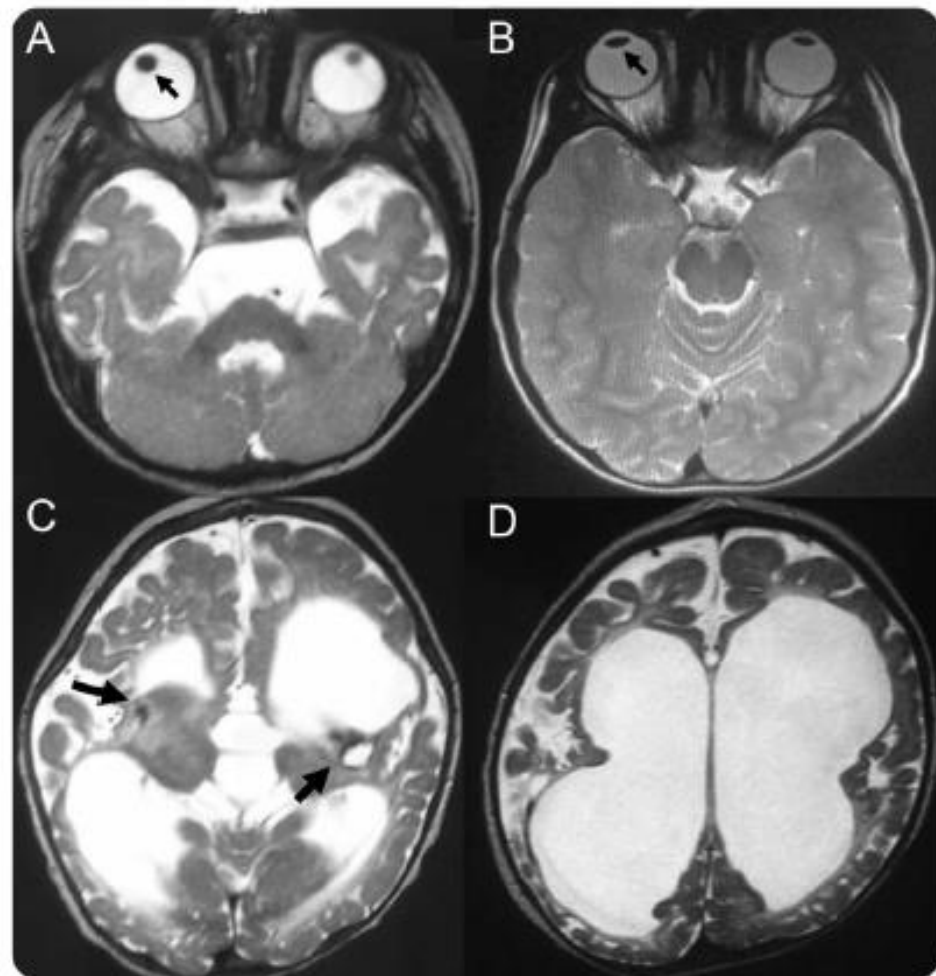


Fundusze Europejski
Wiedza Edukacja Innowacje

Child Neurology: Molybdenum cofactor deficiency

© 2015 American Academy of Neurology

Madhu Nagappa, DM
Parayil S. Bindu, DM
Arun B. Taly, DM
Sanjib Sinha, DM
Rose D. Bharath, DM



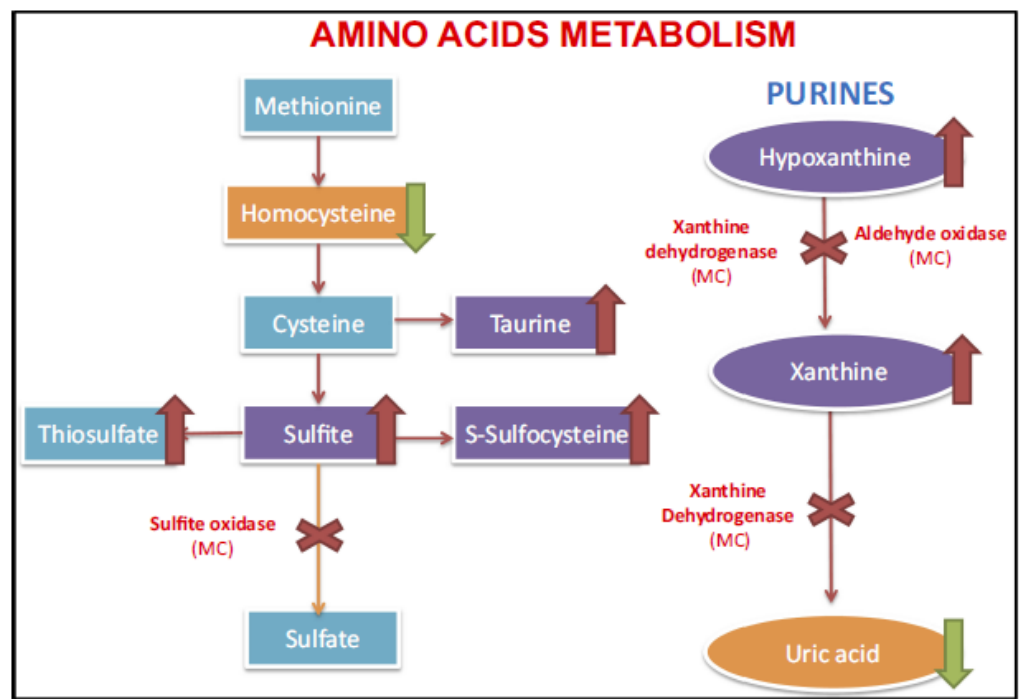
(A-D) Axial T2-weighted MRI of brain. Dislocated ocular lenses are noted in the patient (arrow). The normal biconvex shape is lost due to partial dislocation and the lens has assumed a more spherical shape. Note the normally placed biconvex ocular lenses in an unrelated 4-year-old boy with normal brain MRI (B, arrow). Additional abnormalities in the patient include pontine hypoplasia (A), areas of hemorrhage in bilateral basal ganglia (C, arrows), and severe cortical and subcortical cerebral atrophy (D) with resultant ventricular dilation and sulcal widening. (E) Major steps in molybdenum cofactor biosynthetic pathway. Guanosine triphosphate is converted to cyclic pyranopterin monophosphate by *MOCS1*, which is subsequently converted to molybdopterin by *MOCS2* and *MOCS3*. Gephyrin mediates the conversion from molybdopterin to molybdenum cofactor. Based on these 3 major steps, molybdenum cofactor deficiency is categorized into 3 subtypes, A, B, and C, involving genetic mutations in *MOCS1*, *MOCS2*, and *Gephyrin*, respectively (modified and adapted from reference 1).

Deficyt kofaktora molibdenowego

Postać późna - objawy

- Ujawnienie objawów w pierwszych dwóch latach życia
- Różny obraz kliniczny: od ujawnienia objawów pozapiramidowych w wieku dorosłym do nasilonego zespołu neurologicznego
- Objawy
 - Opóźnienie rozwoju psychoruchowego,
 - przemieszczenie soczewek,
 - objawy pozapiramidowe i piramidowe narastające przy infekcji,
 - drgawki mniej częste niż w postaci klasycznej
- MR mózgu:
 - izolowane zajęcie jąder podstawy i jąder zębatych
 - Zmiany podobne do postaci klasycznej

Deficyt kofaktora molibdenowego - diagnostyka



The Application of Clinical Genetics 2020:13

Deficyt kofaktora molibdenowego - diagnostyka

Badania biochemiczne:

- ↓ Kwas moczowy w osoczu/surowicy
- ↑ Ksantyna w moczu
- ↑ S-Sulfocysteina we krwi i moczu
- ↑ tauryna i tiosiarczan w osoczu
- ↓ całkowita cysteina i całkowita homocysteina w osoczu

Badania molekularne:

- potwierdzenie rozpoznania
- możliwość diagnostyki prenatalnej

Table 1 – Laboratory results of the patient.		
Urine	Results	References
	mmol/mol creatinine	mmol/mol creatinine
Taurine	998.32 ↑↑↑	16–226
S-sulphocysteine	249.35 ↑↑↑	0
Cysteine	4.28 ↓	5–53
Uric acid	77 ↓↓↓	443–695
Hypoxanthine	48 ↑	7–34
Xanthine	561 ↑↑↑	10–34
Plasma	Results	References
	μmol/L	μmol/L
Cysteine	0 ↓↓↓	20–57
S-sulphocysteine	30.83 ↑↑↑	0

Deficyt kofaktora molibdenowego - diagnostyka

Kwas moczowy:

- Stężenie niskie $<0,5\text{mg/dl}$ (rzadziej na dolnej granicy normy)
- Stężenie może być w pierwszej dobie prawidłowe i obniżyć się w kolejnych

Uwaga:

- Postacie o późnym ujawnieniu - nie skrajnie niskie stężenia kwasu moczowego
- Dzieci wysoki klirens nerkowy kwasu moczowego → niższe stężenie kwasu moczowego niż dorośli
- Prawidłowe stężenie kwasu moczowego w izolowanym deficycie oksydazy siarczynowej (podobny obraz kliniczny)

Deficyt kofaktora molibdenowego - diagnostyka



Sulfit-test:

- Diagnostyka obecności siarczynów
(nadmiar → neurotoksyczność)
- Wymaga oznaczenia przyłożkowego w świeżo (!)
pobranym moczu

Uwaga:

Dodatni → deficyt kofaktora molibdenowego,

DD: izolowany deficyt oksydazy siarczynowej

Ujemny → fałszywie ujemny przy zbyt długo
przechowywanym moczu



Deficyt kofaktora molibdenowego - objawy

Średni czas:

- ujawnienia objawów - 1dż
- rozpoznania - 4,5 miesiąca

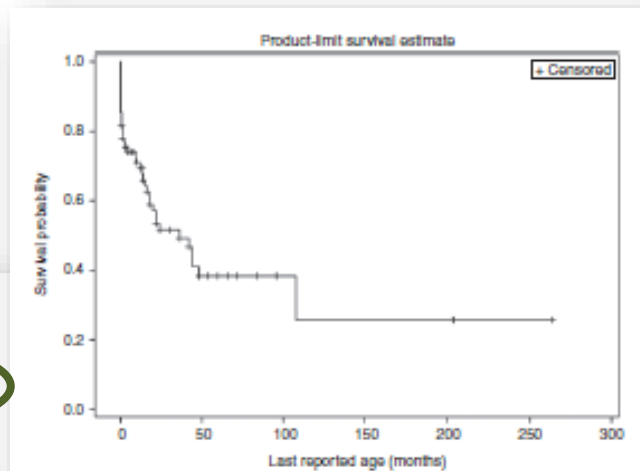


Figure 1 Estimated survival distribution for patients with molybdenum cofactor deficiency among the overall population ($N = 82$). Censored individuals are marked with a "+".

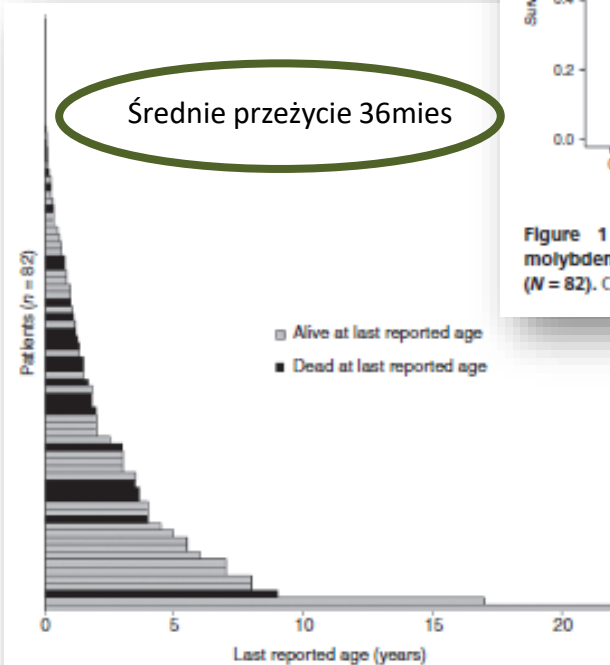


Figure 2 Lifespan of patients with molybdenum cofactor deficiency (black bars indicate deceased patients, gray bars show patients alive at the last follow-up; $n = 82$).

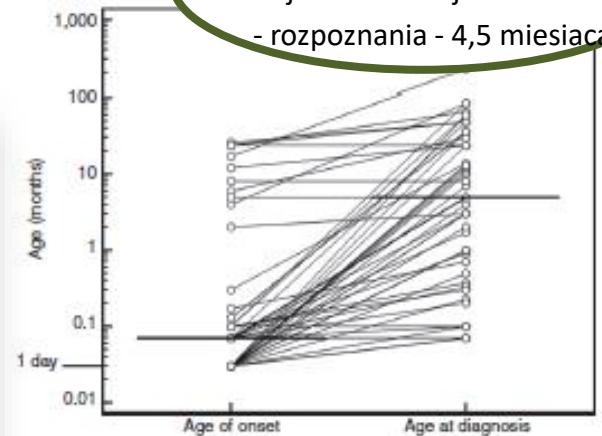


Figure 3 Age at onset (in months) of molybdenum cofactor deficiency and age at diagnosis. Data were available for $n = 49$ patients. Horizontal lines indicate the median. The slopes of the connecting lines represent the diagnostic delay between onset of the disease and making the diagnosis.

© American College of Medical Genetics and Genomics

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Genetics
inMedicine

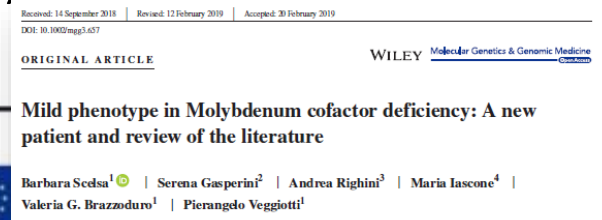
Ultra-orphan diseases: a quantitative analysis of the natural history of molybdenum cofactor deficiency

Konstantin Mechler, MD¹, William K. Mountford, PhD², Georg F. Hoffmann, MD³ and Markus Ries, MD, PhD³

Deficyt kofaktora molibdenowego

Postać późna

- Prawidłowy rozwój do 15mż
- 16mż – infekcja gorączkowa → porażenie lewostronne
- 20mż – ustalono rozpoznanie MoCD typu B
- 21mż – jedyny incydent drgawek ogniskowych
- 2 lata – rozwój oceniony jako niski-przeciętny
- 3 lata- chodzi samodzielnie, obecny niedowład lewostronny (gł.k.dolna), opóźnienie rozwoju mowy, rozumienie stosowne do wieku
- 3 2/12 – po infekcji nasilenie objawów pozapiramidowych, grymasy twarzy, ruchy choreoatetotyczne kończyn – ustąpiły po kilku dniach
- 3 11/12 - nowe zmiany w tylnej części striatum
- 6 11/12 bez drgawek, nadal niedowład lewostronny, chodzi samodzielnie, szkoła powszechna ze wsparciem z powodu opóźnienia mowy, test na inteligencję niewerbalną powyżej średniej (IQ 114)



Deficyt kofaktora molibdenowego

Postać późna

TABLE 1 Biochemical profile of the patient

	Age		
	24 months	38 months	5 years
Sulfite test	+	+/-	+/-
S-Sulfocystine (U)	↑	↑	↑
Taurine (U)	3,292 $\mu\text{mol/L}$ (630–1580)	1676 $\mu\text{mol/L}$ (630–1580)	304 $\mu\text{mol/L}$ (17–230)
Cystine (P)	12 $\mu\text{mol/L}$ (37–77)	5 $\mu\text{mol/L}$ (37–77)	11 $\mu\text{mol/L}$ (37–77)
Cystine (U)	9 $\mu\text{mol/L}$ (15–35)	2 $\mu\text{mol/L}$ (15–35)	1 $\mu\text{mol/L}$ (4–11)
Uric acid (P)	1.8 mg/dl (2.4–5.7)	0.2 mg/dl (2.4–5.7)	0.8 (2.4–5.7)

opóźnienie rozwoju mowy, rozumienie stosowne do wieku

- 3 2/12 – po infekcji nasilenie objawów pozapiramidowych, grymasy twarzy, ruchy choreoatetotyczne kończyn – ustąpiły po kilku dniach
- 3 11/12 - nowe zmiany w tylnej części striatum
- 6 11/12 bez drgawek, nadal niedowład lewostronny, chodzi samodzielnie, szkoła powszechna ze wsparciem z powodu opóźnienia mowy, test na inteligencję niewerbalną powyżej średniej (IQ 114)



ELSEVIER



Case Report

Molybdenum Cofactor Deficiency Mimics Cerebral Palsy: Differentiating Factors for Diagnosis

Kenjiro Kikuchi MD^{a,b,*}, Shin-ichiro Hamano MD, PhD^a, Hiroshi Mochizuki MD, PhD^c,
Kimiyoichi Ichida MD, PhD^d, Hiroyuki Ida MD, PhD^b

^a Division of Neurology, Saitama Children's Medical Center, Saitama, Japan

^b Department of Pediatrics, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

^c Division of Endocrinology and Metabolism, Saitama Children's Medical Center, Saitama, Japan

^d Department of Pathophysiology, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, Tokyo, Japan

- Dziecko z początkowo rozpoznanym MPDz.
- Drgawki noworodkowe, rozlany zanik mózgu
- 18mż hospitalizacja z powodu zapalenia płuc, nieoznaczalne stężenie kwasu moczowego we krwi i moczu, Sulfit-test dodatni, podwyższona w moczu ksantyna, hipoksantyna i 2-sulfocysteina.
- Badanie molekularne potwierdziło mutacje w genie *MOCS2A* (MoCD typu B).
- 2 lata – spastyczna quadriplegia, opóźnienie rozwoju umysłowego,

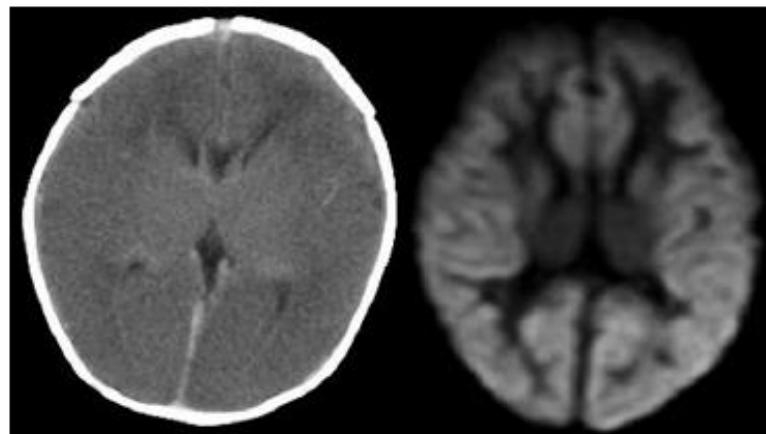


Figure 1. A computed tomography scan and magnetic resonance imaging at age 3 days. Left: Computed tomography demonstrates diffuse low cerebral density. Right: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging demonstrates high signal lesions in the cerebral cortex, with reduced diffusion.

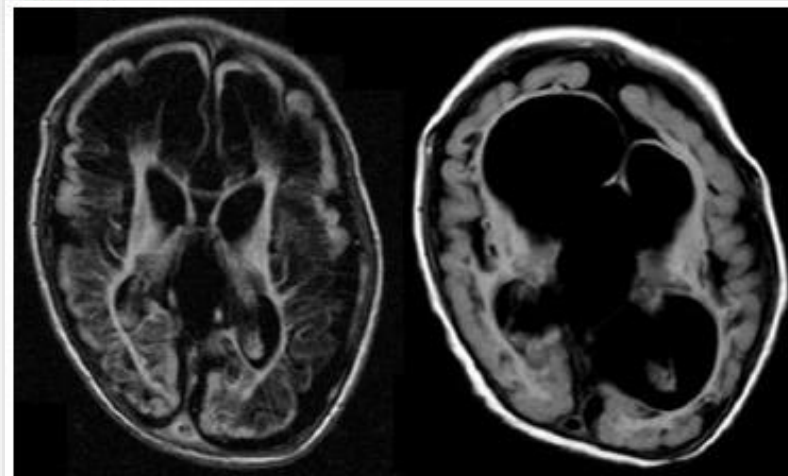


Figure 2. Fluid attenuated inversion recovery images. The left image was undertaken at age 1 month, and the right image at age 1 year. Left: An axial fluid attenuated inversion recovery image at the level of the head of the caudate nucleus demonstrates diffuse cerebral atrophy, a loss of volume in the caudate nucleus, and multiple cystic changes in the subcortical white matter. Right: An axial fluid attenuated inversion recovery image at the level of the head of the caudate nucleus demonstrates diffuse cerebral atrophy, progressive lateral ventricular dilatation, and a very thin corpus callosum.

Molybdenum Cofactor Deficiency Presenting With a Parkinsonism-Dystonia Syndrome

- 6 lat – rozpoznanie bezobjawowe, diagnostyka rodzinna (młodsza siostra *MoCD typu B*); przemieszczenie soczewek; zmiany w jądrach podstawy w MR
- 23 lata – postępujący parkinsonizm i dystonia, apatia, dysartria, dysfagia, brak ruchów spontanicznych, amimiczna twarz, znaczny postęp w ciągu 5 miesięcy, nieprawidłowy MR mózgu.

Fadi Alkufri, MRCP, ^{*1,2}

Tim Harrower, FRCP, ³ Yusof Rahman, FRCP, ⁴
Elaine Hughes, FRCPCH, ⁵ Helen Mundy, FRCP, ⁴
Jonathan A. Knibb, MRCP, ⁶ John Moriarty, MRCPsych, ⁷
Stephen Connor, FRCP, ⁸ Michael Samuel, FRCP ^{1,2}
Movement Disorders, Vol. 28, No. 3, 2013

LETTERS: NEW OBSERVATIONS

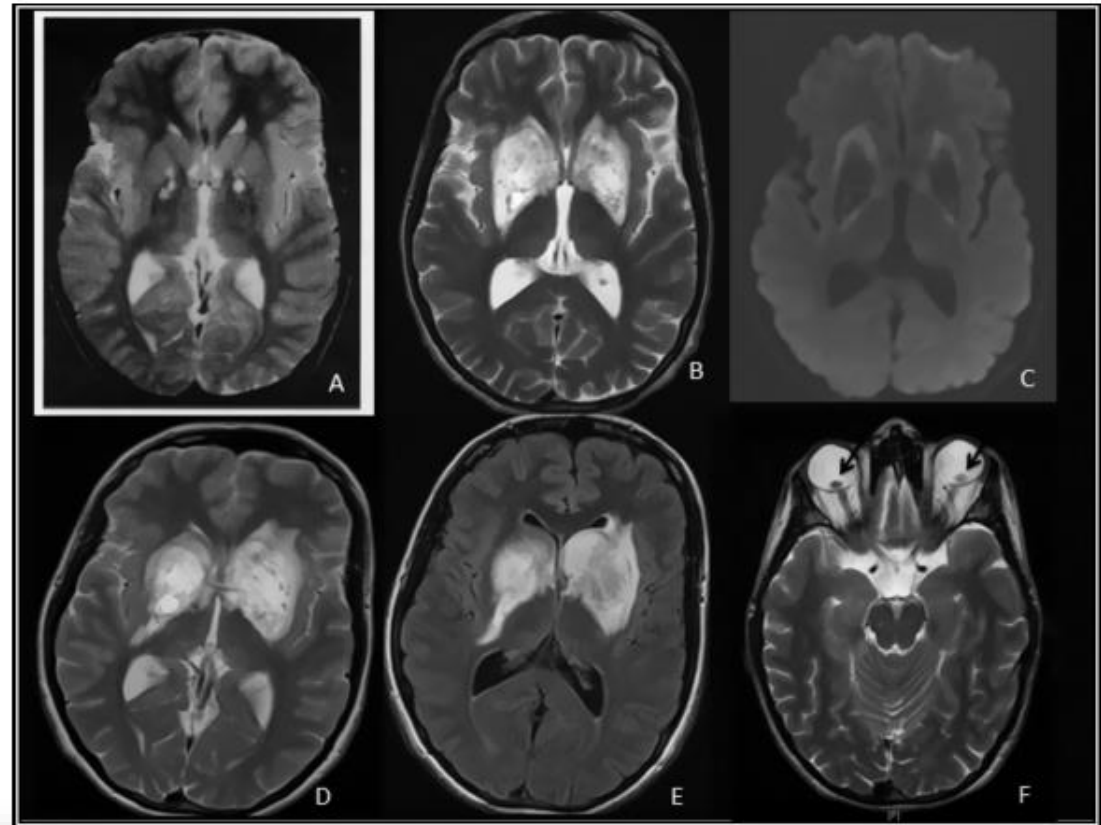


FIG. 1. Brain MRIs of the patient at age 6 years (A) and at age 23 years (B–F). **A:** T2 high-intensity signals are seen in the basal ganglia mainly affecting the globus pallidus and to a lesser degree the putamen bilaterally (Hughes EF, et al. *Dev Med Child Neurol.* 1998;40:57–61). **B:** The MRI performed when the patient was 23 years old shows a bilateral and symmetric heterogenous but predominantly T2 hyperintense signal change in the corpus striatum. **C:** DWI and ADC sequences (ADC not shown) demonstrate free diffusion centrally and intermediate diffusion peripherally in relation to these areas of signal abnormality. **D, E:** A additional MRI 5 months later, T2 (D) and FLAIR (E), demonstrates some reduction of the swelling of the right corpus striatum and some progression of signal abnormality within the left corpus striatum. **F:** Ocular lenses during the recumbent position during head MRI. They have settled near the optic nerve heads (arrows).

Deficyt kofaktora molibdenowego

- rokowanie i możliwości terapii celowanej

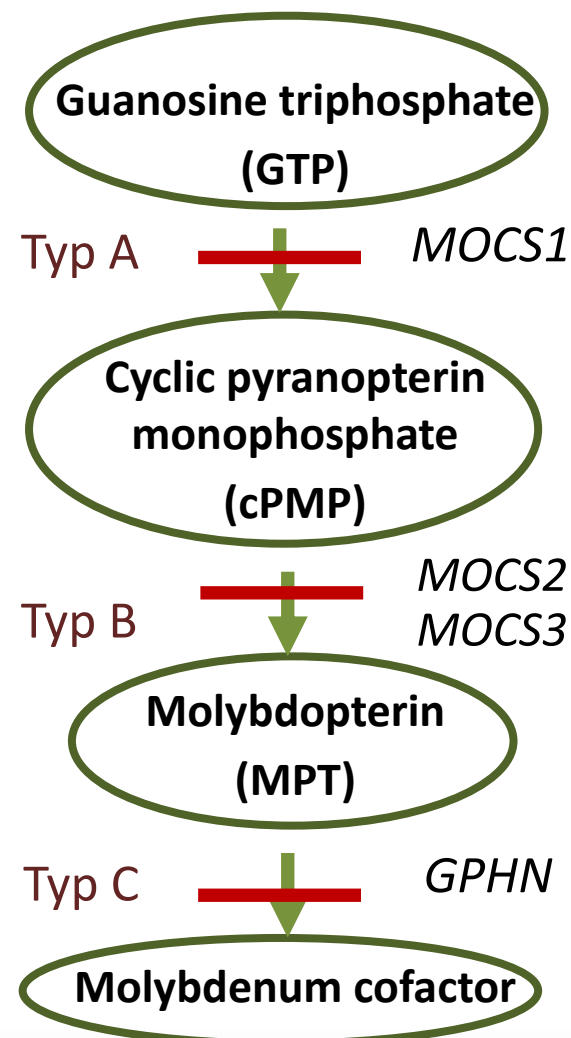
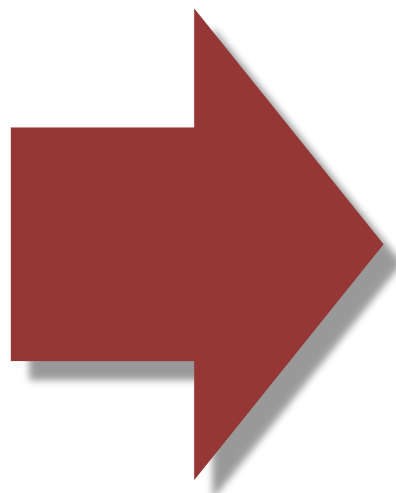
- Leczenie objawowe
- Rokowanie:
 - postać klasyczna - złe
(głębokie upośledzenie, drgawki oporne na leczenie, wczesny zgon)
 - postać późna - ostrożne

MoCo deficyt typu A:

- Wczesne (do 24godzin od urodzenia) włączenie cPMP iv
→ Ustąpienie drgawek, prawie prawidłowy rozwój

MoCo deficyt typu B: pirydoksyna (?), dieta(?)

Deficyt kofaktora molibdenowego - cPMP



Deficyt kofaktora molibdenowego - cPMP

- Uzyskiwany z rekombinowanej *E.coli*
- Terapia MOCD typu A uwarunkowanego mutacjami patogennymi w genie *MOCS1* uniemożliwiającymi przemianę GTP w cPMP
- Terapia dożylna, codzienne infuzje

Deficyt kofaktora

- Diagnoza MoCD w 6dż
- Infuzje cPMP od 36dż 80-160ug/kgmc
- Po 2 tygodniach stężenie siarczynu , S-sulfocysteiny, tiosiardzanu, ksantyny i kwasu moczowego w moczu znormalizowały się i pozostawały prawidłowe do 450doby leczenia
- Poprawa reaktywności pacjenta, bez nawrotu drgawek od 2tygodnia terapii, obecne porażenie czterokończynowe (18mż)

[A.Veldman et al.2010]

- Diagnoza prenatalna MoCD typu A (dwoje rodzeństwa zmarło wcześniej)
- Infuzje cPMP od 4godz.ż. 80ug/kgmc
- Drgawki w 1dż, nie nawróciły
- Dawka: 80→ 120→160→240ug/kgmc aby uzyskać najniższe stężenie S-sulfocysteiny
- Stężenia w moczu: siarczynu , S-sulfocysteiny, ksantyny i kwasu moczowego znormalizowały się w 1-2 tygodniu
- Rozwój w wieku 21miesięcy: motoryka mała i duża prawidłowe, niewielkie opóźnienie rozwoju poznawczego

[Hitzert et al.2012]

- Diagnoza MoCD typu A dwoje pacjentów
- Infuzje cPMP od 4dż i 1dż
- Obserwacja >2lat:
- - nawracające zakażenia odcewnikowe
- - prawie dobry rozwój
- 1 pacjent: prawie prawidłowy obraz neurologiczny
- 2 pacjent: znaczące zaburzenia neurologiczne

[Bowhay et al.2013]

- Pacjenci: MoCD typu A (11) i MOCD typu B (6)
- Wszyscy leczeni cPMP
- Obserwacja >5lat u 8 pacjentów MoCD typu A
- Bez SAE związanych z lekiem po 6000 dawek
- Prawie prawidłowe stężenia w moczu: S-sulfocysteiny, ksantyny i kwasu moczowego w ciągu 2 dni od włączenia terapii i przez 5 lat terapii
- 8 pacjentów: ustąpiły drgawki (lub znacząca poprawa), 3 pacjentów z prawie prawidłowym rozwojem w ocenie długofalowej
- Bez efektu u pacjentów z MoCD typu B

[Schwan et al.2015]

Deficyt kofaktora molibdenowego - cPMP

Diagnostyka prenatalna?

Molybdenum Cofactor Deficiency: Mega Cisterna Magna in Two Consecutive Pregnancies and Review of the Literature

MC Alonzo Martínez¹

E Cazorla¹

E Cánovas¹

K Anniuk¹

AE Cores²

AM Serrano¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitario de Torrevieja, Torrevieja, Alicante, Spain;

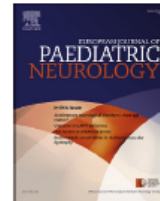
²Department of Radiology, Hospital Universitario de Torrevieja, Torrevieja, Alicante, Spain

EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY 22 (2018) 536–540



ELSEVIER

Official Journal of the European Paediatric Neurology Society



Case study

Molybdenum cofactor deficiency type A: Prenatal monitoring using MRI

Charlotte M.A. Lubout^a, Terry G.J. Derks^a, Linda Meiners^b, Jan Jaap Erwich^c, Klasien A. Bergman^d, Roelineke J. Lunsing^e, Guenter Schwarz^f, Alex Veldman^{g,h,i,j}, Francjan J. van Spronsen^{a,*}



**Jeśli znane
rozpoznanie u płodu:**

- Monitorowanie MR (od 3 trymestru?)
- Decyzja o porodzie

→ Wczesne
włączenie leczenia

Proteins Structure Models in the Evaluation of Novel Variant (C.472_477del) in the *MOSC2* Gene

Aleksandra Jezela-Stanek ^{1,*}, Witold Blaz ^{2,†}, Artur Gora ³, Malgorzata Bochenska ⁴, Katarzyna Kusmierska ⁵ and Jolanta Sykut-Cegielska ⁵

Received: 7 September 2020; Accepted: 12 October 2020; Published: 14 October 2020

- CII (leczony hipotyroidyzm u matki; CI siostra zdrowa) CC (wielowodzie, zaburzenia rytmu u dziecka) 38Hbd, mc 3960g, obw.gł. 37cm, 7/7/10/10 pkt w skali Apgar, zaburzenia oddychania, blado-szara skóra, wzmożone napięcie mięśniowe, kwasica metaboliczna w gazometrii z krwi pępowinowej, sztuczna wentylacja celem stabilizacji stanu
- Dysmorfia (okrągłe policzki, zwężenie dwuskroniowe, głęboko osadzone oczy, długie filtrum, dysplastyczne małżowiny uszne), długie palce dłoni, duże stopy, klp wydrążona, duży obwód głowy
- *30min po porodzie*: pogorszenie stanu, podejrzenie zapalenia płuc, trudności w ssaniu, zaburzenia napięcia mm, drgawki (od 1dż, polimorficzne, oporne na leczenie), zaburzenia oddychania, nieprawidłowy wzorzec ruchowy, arefleksja
- *2mż*: bardziej reaktywne, otwiera oczy, bez kontaktu wzrokowego, karmione przez sondę dożołądkową, nadal duży obwód głowy, hipotonia osiowa, spastyczność kończyn, hiperekpleksja, mioklonie, tachykardia, niedoczynność tarczycy, po stabilizacji stanu przekazane pod opiekę hospicyjną

Proteins Structure Models in the Evaluation of Novel Variant (C.472_477del) in the MOSC2 Gene

Aleksandra Jezela-Stanek ^{1,*}, Witold Blaz ^{2,†}, Artur Gora ³, Malgorzata Bochenska ⁴, Katarzyna Kusmierska ⁵ and Jolanta Sykut-Cegielska ⁵

Received: 7 September 2020; Accepted: 12 October 2020; Published: 14 October 2020

- CII (leczony hipotyroidyzm u matki, zaburzenia rytmu u dziecka) 38Hb, pkt w skali Apgar, zaburzenia oddychania, napięcie mięśniowe, kwasica metaboliczna, pępowinowej, sztuczna wentylacja
- Dysmorfia (okrągłe policzki, zwężenie oczu, długie filtrum, dysplastyczne dłonie, duże stopy, klp wydrążona)
- 30min po porodzie: pogorszenie ssania, trudności w ssaniu, zaburzenia na poziomie polimorficzne, oporne na leczenie

Table 1. Abnormal results of laboratory and imagine assessment of our Proband.

Test	Result
uric acid/serum	not detectable
homocysteine/serum	<1.00 umol/L
Sulfite dipstick	positive
brain US	3rd day after birth— vague brain structure marginal widening of the occipital corners of both lateral ventricles (normal Evans index) slightly accelerated flows in the sagittal sinus 4th week of life— extensive malacic lesions within the frontal and parietal cortex symmetrically with prevalence on the right side and hyperechogenic areas around tegmentum and globus pallidus bilaterally 2nd month of life— extensively disseminated porencephaly within the hemispheres and the subcortical regions— extensive disseminated brain necrosis and low-pressure hydrocephalus

EEG	neonatal period— localized changes with a tendency to generalize 2nd month of life— almost continuous right- or left-sided localized burst-suppression pattern
ECHO	hypertrophic cardiomyopathy, non-restrictive
other	elevated levels of troponin and NT-proBNP, hypothyroidism

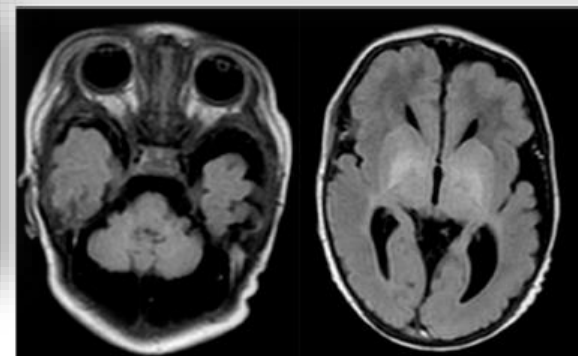
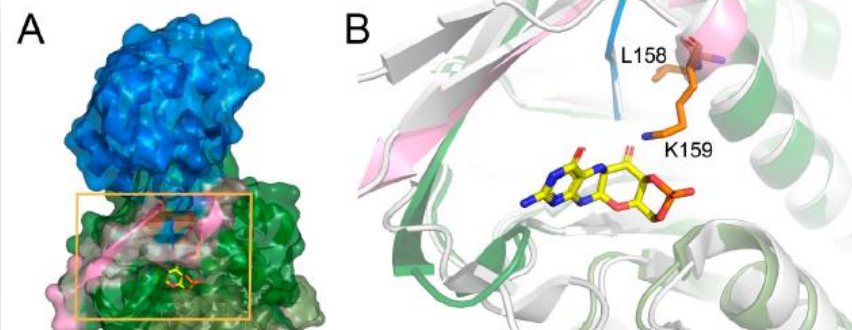


Figure 1. Proband's brain MR. Cerebellar hypoplasia and dilated cerebellar fluid spaces.

Proteins Structure Models in the Evaluation of Novel Variant (C.472_477del) in the MOSC2 Gene

Aleksandra Jezela-Stanek ^{1,*}, Witold Blaz ^{2,†}, Artur Gora ³, Malgorzata Bochenska ⁴, Katarzyna Kusmierska ⁵ and Jolanta Sykut-Cegielska ⁵

Received: 7 September 2020; Accepted: 12 October 2020; Published: 14 October 2020



Gene	MOSC2
Variant nomenclature	
cDNA Level:	NM_004531.3: c.472_477del
gDNA Level:	Chr5(GRCh38):g.53100435_53100440del
Protein Level:	NP_004522.1: p.(Leu158_Lys159del)
Variant type	inframe deletion
Zygoty	homozygous
Allele frequency *	-
Classification	VUS
Disease	Molybdenum cofactor deficiency B (autosomal recessive)

Table 1. Abnormal results of laboratory and imagine assessment of our Proband.

Test	Result
uric acid/serum	not detectable
homocysteine/serum	<1.00 umol/L
Sulfite dipstick	positive
brain US	3rd day after birth— vague brain structure marginal widening of the occipital corners of both lateral ventricles (normal Evans index) slightly accelerated flows in the sagittal sinus 4th week of life— extensive malacic lesions within the frontal and parietal cortex symmetrically with prevalence on the right side and hyperechogenic areas around tegmentum and globus pallidus bilaterally 2nd month of life— extensively disseminated porencephaly within the hemispheres and the subcortical regions— extensive disseminated brain necrosis and low-pressure hydrocephalus

EEG	neonatal period— localized changes with a tendency to generalize 2nd month of life— almost continuous right- or left-sided localized burst-suppression pattern
ECHO	hypertrophic cardiomyopathy, non-restrictive
other	elevated levels of troponin and NT-proBNP, hypothyroidism

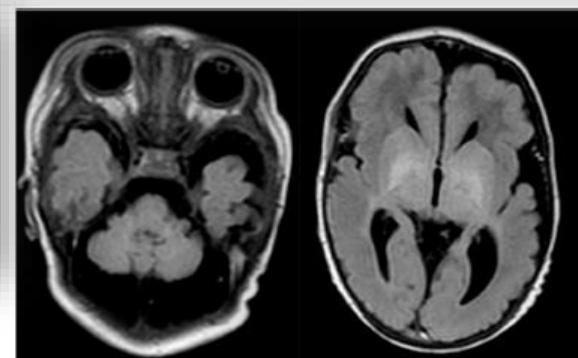


Figure 1. Proband's brain MR. Cerebellar hypoplasia and dilated cerebellar fluid spaces.

Dziękuję za uwagę!



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl